



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Infections nosocomiales en néonatalogie

9

Nosocomial infections in neonatal units

Catherine Doit^a, Valérie Biran^b, Yannick Aujard^c

^aService de microbiologie, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

^bService de réanimation et de pédiatrie néonatales, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

^cPole de périnatalogie, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France
mail : catherine.doit@rdb.aphp.fr, valerie.biran@rdb.aphp.fr, yannick.aujard@rdb.aphp.fr

Résumé

Les mécanismes d'acquisition des infections nosocomiales (IN) sont identiques à ceux décrits dans la population adulte : contamination exogène ou endogène par un agent pathogène aboutissant à une colonisation et, éventuellement, une infection secondaire systémique ou focale. Tous les agents pathogènes (bactéries, champignons et virus) peuvent être en cause. Les IN sont fréquentes en néonatalogie, en particulier chez les prématurés qui cumulent plusieurs facteurs de risque : immaturité du système immunitaire, absence ou faible concentration d'anticorps, organisme initialement axénique soumis en quelque jours à une contamination massive en provenance de l'environnement et du personnel, durée prolongée des cathéters veineux centraux (CVC) et de la ventilation artificielle. Les principales localisations sont les bactériémies/septicémies associées ou non à un CVC et les pneumopathies associées à la ventilation artificielle, invasive ou non. Les infections urinaires, les méningites et les infections focales sont beaucoup plus rares. Le diagnostic repose sur des modifications de l'état clinique associées à un syndrome inflammatoire ; il est confirmé par les hémocultures. Si l'épidémiologie bactérienne des infections associées à un CVC est dominée par les staphylocoques coagulase négative (SCoN), les entérobactéries sont majoritaires dans les autres causes de bactériémie. La fréquence des entérobactéries résistantes aux céphalosporines est variable selon les pays mais est plus élevée dans les pays en voie de développement (PEVD). L'incidence des IN à *Candida* est très variable selon les pays et les services ; elle est faible en France. Celle des virus est élevée en période d'épidémie, surtout dans les unités acceptant les nouveau-nés provenant des urgences. La rapidité d'évolution des infections bactériennes et le risque de localisations secondaires impliquent d'instaurer rapidement une antibiothérapie de première intention à large spectre qui doit être réévaluée et adaptée secondairement. La mortalité globale est de 10 à 16 % ; les infections associées à un syndrome inflammatoire majorent le risque de séquelles neurologiques chez le prématuré.

Mots clés : Infection nosocomiale ; Nouveau-né ; Prématuré ; Cathéter central ; Bactériémie

Abstract

The mechanisms for acquiring nosocomial infections are identical in newborn to those described in the adult population. Nosocomial infections are particularly common in premature infants who combine many risk factors : immature immune system, low level of antibodies against several pathogens, parenteral nutrition through central catheter, exposure to close and frequent contacts with multiple stakeholders. Clinical signs of infections are non-specific. Diagnosis lies on increase blood inflammatory parameters and, mainly, blood cultures. Coagulase negative Staphylococci are the predominant pathogen. The rapid evolution of some of these infections and the risk of secondary locations lead to the prescription of a broad-spectrum first-line antibiotic treatment that should be re-evaluated and adjusted secondarily. Inflammatory response induced by nosocomial infections increases the risk of neurological sequellae in premature newborn.

Keywords: Nosocomial infection; Neonate; Premature child; Central catheter; Bloodstream infection

9.1 Définitions et mécanismes d'acquisition

Une infection est dite nosocomiale lorsqu'elle est acquise dans un établissement de santé. Ce concept a été élargi de façon à englober tout événement infectieux en rapport avec un processus, une structure, une démarche de soins, aboutissant à celui d'infection associée aux soins (IAS). L'IAS survient au cours ou au décours d'une prise en charge (diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative) d'un patient ; elle n'était ni présente ni en incubation au début de la prise en charge [1]. Un délai supérieur à la période d'incubation – au moins 48 heures pour les infections bactériennes – entre l'acte de soin et le début de l'infection est nécessaire pour en reconnaître le caractère acquis. Le délai des infections du site opératoire est plus prolongé, survenant dans les 30 jours suivant l'intervention ; s'il y a eu mise en place d'un implant, d'une prothèse ou d'un matériel prothétique, ce délai est repoussé à l'année qui suit l'intervention. Toutefois, et quel que soit le délai de survenue, il faut apprécier dans chaque cas la plausibilité de l'association entre le geste de soin et l'infection. Chez le nouveau-né hospitalisé, il est parfois difficile de faire la part entre une infection materno-fœtale (IMF) se déclarant dans les trois ou quatre premiers jours de vie et une IAS.

Schématiquement, les infections d'origine endogène se développent à partir des flores oropharyngée, digestive, urogénitale ou cutanée, colonisées dans les jours qui suivent la naissance ; les infections d'origine exogène sont dues aux micro-organismes provenant de l'environnement hospitalier : environnement matériel (surfaces, air, eau), environnement humain (autres patients, soignants, visiteurs...) ou produits administrés au patient (solutés perfusés, aliments...) et colonisés par un ou des germes pathogènes [2].

9.2 Particularités du prématuré et facteurs de risque (FR)

9.2.1 Colonisation bactérienne

Le nouveau-né, stérile in utero, se colonise très rapidement après la naissance, à partir des flores bactériennes de sa mère, et des bactéries de l'environnement ou véhiculées

par les mains des soignants et des parents, puis par des bactéries de l'alimentation lactée. La colonisation bactérienne digestive du nouveau-né à terme s'établit durant la première semaine de vie pour atteindre une composition stable entre les différentes bactéries. Elle est constituée d'*Escherichia coli*, de lactobacilles et de bactéries anaérobies strictes [3]. Chez les prématurés, la colonisation digestive est plus lente avec un nombre d'espèces bactériennes plus limité, dont une implantation de la flore anaérobie plus tardive [3,4]. La colonisation cutanée et pharyngée des prématurés s'effectue principalement avec des staphylocoques coagulase négative (SCoN). Cette analyse par les méthodes de microbiologie classique de la colonisation microbienne du nouveau-né a été précisée grâce aux méthodes récentes de biologie moléculaire qui ont démontré que 10 à 100 trillions de microbes colonisaient le corps humain [4].

Écosystème complexe, le tube digestif est un lieu d'interactions entre la microflore, les nutriments et les cellules de l'hôte. Les fonctions de la microflore sont multiples : résistance à la colonisation par des bactéries exogènes (flore de barrière), actions métaboliques et de stimulation du système immunitaire local [4]. Quel que soit l'âge gestationnel, la composition de la flore digestive est largement influencée par l'administration d'antibiotique(s) ayant une excrétion digestive, qu'elle soit donnée en per-partum, devant une suspicion d'IMF, ou curative d'une infection avérée. Les antibiotiques à excrétion digestive entraînent une destruction de cette flore de barrière, provoquent la sélection et la pullulation de bactéries endogènes résistantes ou de levures, facilitent l'implantation et la pullulation de bactéries multirésistantes d'origine exogène, et favorisent la colonisation d'autres sites de l'organisme à partir du tube digestif.

9.2.2 Facteurs contribuant aux infections nosocomiales chez les nouveau-nés

9.2.2.1 Immaturité de la barrière cutanée et muqueuse

La barrière mécanique cutanée et muqueuse est extrêmement fragile chez le grand prématuré : sa peau très fine n'est pas totalement mature, le *stratum corneum* n'étant pas complètement formé. Les agressions quotidiennes de la peau (microponction au talon, microtraumatismes cutanés répétés provoqués par les électrodes, les adhésifs...) et des muqueuses (aspirations, intubation...) sont autant de portes d'entrée possibles pour les micro-organismes. Cette perméabilité de la barrière cutanée facilite en outre le passage systémique des antiseptiques et expose le prématuré à des risques toxiques, ce qui réduit la gamme des antiseptiques utilisables et limite leur durée de contact [5,6].

9.2.2.2 Immaturité des défenses immunitaires

Le nouveau-né est caractérisé par une double immaturité, humorale et cellulaire (Chapitre 3). Au sang du cordon, les tests de la fonction T sont normaux. En revanche, la production de lymphotoxines, de MIF, d'AMP cyclique et la phagocytose sont déficientes [7]. À la naissance, les IgG sont essentiellement d'origine maternelle, transmises par voie trans-placentaire à partir de la 32^e semaine de gestation ; les IgM et les IgA ne traversent pas le placenta. Enfin, le taux de complément est bas, 50 % pour le CH50 chez le nouveau-né à terme. L'absence d'anticorps spécifiques favorise

la survenue d'une infection chez un enfant colonisé. Toutefois, l'administration de corticoïdes en anténatal et dans les sept premiers jours de vie chez des prématurés ne modifie ni le risque de sepsis précoce [8] ni celui d'infection secondaire [9].

9.2.2.3 *Translocation digestive*

La translocation bactérienne intestinale est le passage de bactéries viables de la lumière du tube digestif via la *lamina propria* vers les ganglions mésentériques et le sang. Cette translocation représente le mécanisme principal des bactériémies, qu'elles soient associées ou non à un CVC. Elle est favorisée, chez le nouveau-né, par la pullulation bactérienne – définie comme une concentration d'un ou de plusieurs germes supérieure aux normes pour l'âge – induite par l'antibiothérapie et la stase digestive ainsi que par le faible niveau des défenses immunitaires locales et l'absence d'IgA sécrétoire [10].

9.2.2.4 *Facteurs exogènes*

Cathéter central

L'utilisation d'un cathéter veineux central (CVC) ou d'un cathéter veineux ombilical (CVO) est extrêmement fréquente. En effet, les nouveau-nés et en particulier les prématurés cumulent une instabilité des fonctions vitales et des besoins nutritionnels élevés nécessitant une nutrition parentérale avec des lipides. La durée d'utilisation des CVC est inversement corrélée à l'âge gestationnel et au poids de naissance.

Les risques infectieux sont variables selon les cathéters :

- les cathéters veineux ou artériels ombilicaux ont un gros diamètre et sont faciles à mettre en place, ce qui en fait une voie d'urgence idéale. Le cordon ombilical se desséchant puis se nécrosant rapidement, cette voie expose à des risques de complications thrombotiques et infectieuses. Leur durée d'utilisation est, de ce fait, limitée, et ils sont retirés habituellement après trois à cinq jours d'utilisation ;
- les cathéters épicutanéocave, les plus utilisés chez le prématuré, très fins, sont insérés par voie périphérique, le plus souvent à partir d'une veine superficielle du membre supérieur, le risque de complication étant plus élevé aux membres inférieurs. Leurs inconvénients sont une plus grande fragilité que les CVO, un risque accru d'obstruction et l'impossibilité d'effectuer un échange sur guide. Ils sont généralement laissés en place quelques semaines ;
- les cathéters de type Broviac sont insérés dans des vaisseaux de gros diamètre, ce qui nécessite une anesthésie générale. Ils sont peu utilisés en néonatalogie, en général chez des nouveau-nés nécessitant une poursuite très prolongée de l'alimentation parentérale ;

Contrairement aux enfants plus grands, le maintien d'un pansement occlusif semi-perméable et transparent n'est pas envisageable sur la peau d'un grand prématuré.

Les infections bactériennes et mycosiques associées à un CVC sont la conséquence d'une colonisation de la prothèse par un germe issu de la flore cutanée, soit du nouveau-né au niveau du site d'insertion, soit du personnel (mains) lors de la pose ou de l'entretien du cathéter. Un liquide de perfusion contaminé est exceptionnellement en cause. En revanche, une bactériémie secondaire à une translocation digestive est un mécanisme fréquent pour les infections à SCoN et à *Candida* en particulier (Figure 9.1).

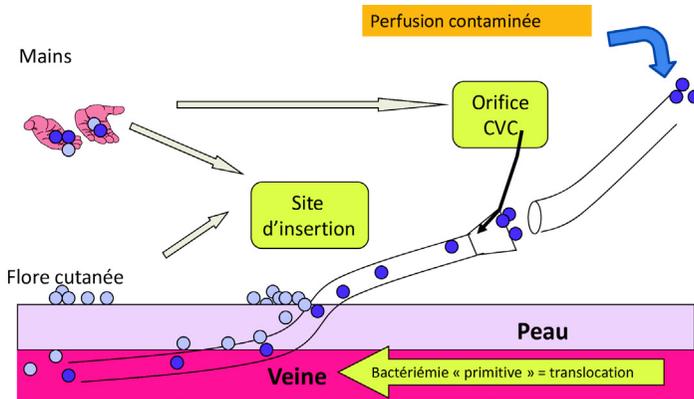


Figure 9.1 Mécanismes de colonisation des cathéters veineux centraux.

Autres prothèses

Les cathéters veineux périphériques exposent aussi au risque d'infection locale et de bactériémie avec, chez les prématurés, un risque de localisation secondaire (ostéo-articulaire, méningée) plus important. La ventilation artificielle invasive sur sonde s'associe à un risque de pneumopathie nosocomiale. Leur densité d'incidence est de 6,5 pour 1000 jours de ventilation avant 28 semaines et de 4 pour 1000 jours au-delà de 28 semaines de terme [11]. La ventilation non invasive en pression positive continue (nasale ou au masque) multiplie par 3,8 le risque de développer une IN [12]. Les sondes vésicales sont d'indication exceptionnelle chez le nouveau-né. Leur utilisation est limitée aux nouveau-nés curarisés ou en post-opératoire d'une chirurgie digestive ; elles exposent au risque d'infection urinaire par voie rétrograde.

Autres facteurs de risque

Plusieurs FR sont confondants dont la durée de séjour, l'âge gestationnel, la durée de l'alimentation parentérale et donc celle du CVC. En revanche, des FR indépendants sont, en plus de l'antibiothérapie, les lipides intraveineux, l'utilisation d'anti-acide – anti-H₂ et inhibiteurs de la pompe à protons [13], la surcharge de travail et le manque de personnel soignant [14] – qui facilitent la transgression des règles d'hygiène, dans les unités de néonatalogie.

9.2.3 Signes cliniques et biologiques et évolution

Le diagnostic clinique des septicémies nosocomiales repose sur une détérioration de l'état clinique antérieur, en particulier au plan circulatoire et respiratoire. Ces troubles sont souvent précédés d'un météorisme abdominal, d'une augmentation des résidus gastriques et/ou d'une augmentation de la glycémie. Au plan biologique (Chapitre 5), l'hémogramme peut révéler une leucopénie ($< 5000/\text{mm}^3$) ou une hyperleucocytose supérieure à $25\ 000/\text{mm}^3$ et/ou une myélémie. Une thrombopénie inférieure à $100\ 000/\text{mm}^3$ est, dans ce contexte, évocatrice d'infection bactérienne. Parmi les protéines

de l'inflammation, l'élévation de la procalcitonine (PCT) est plus précoce et plus spécifique d'une infection bactérienne que celle de la protéine C-réactive (CRP).

Le diagnostic de certitude repose, idéalement, sur deux hémocultures positives avec le même micro-organisme. En pratique, une seule hémoculture positive accompagnée de signes cliniques et biologiques (syndrome inflammatoire) est généralement retenue pour le diagnostic de bactériémie/septicémie nosocomiale chez le nouveau-né. La ponction lombaire n'est pas systématique. Elle est réalisée, dans un deuxième temps, si l'hémoculture est positive, en fonction du micro-organisme isolé ; elle est rarement faite dans les sepsis à SCoN dont l'évolution sous traitement est rapidement favorable.

Les localisations secondaires ostéo-articulaires sont évoquées cliniquement devant une impotence douloureuse d'un membre, surtout si elle s'accompagne de signes inflammatoires locaux. Les signes échographiques précèdent les signes radiologiques, révélant un épaississement des parties molles et/ou un élargissement de l'espace articulaire ; ils imposent une ponction articulaire. Si le diagnostic est tardif, les images radiologiques montrent un épaississement périosté, une destruction corticale et/ou des irrégularités épiphysaires [15]. *Staphylococcus aureus* est le germe le plus fréquemment en cause dans ces localisations.

Chez le prématuré de moins de 1500 g, les infections nosocomiales (IN) sont responsables d'une surmortalité globale de plus de 50 % et de 45 % des décès entre j15 et j28 [16]. La mortalité varie en fonction du micro-organisme puisqu'elle est de 10 % pour les infections à SCoN, de 19 % pour *S. aureus*, de 28 % pour les champignons et de 40 % pour les bacilles Gram négatif [16]. À distance, les IN augmentent le risque de séquelles neurologiques chez le prématuré [17].

9.3 Principales infections nosocomiales

9.3.1 Bactériémie associées à un cathéter central

Les bactériémies sur cathéter central (BLC) sont les infections bactériennes les plus fréquentes dans la majorité des services de néonatalogie. La contamination du cathéter entraîne sa colonisation qui se complique, ou non, de bactériémie. Elle peut se faire par plusieurs voies [2] (Figure 9.1) :

- voie exoluminale, les micro-organismes colonisant le site d'insertion progressent à la surface externe du cathéter jusqu'au vaisseau ;
- voie endoluminale, les micro-organismes pénétrant dans le cathéter via le pavillon du cathéter progressent à la surface interne jusqu'au vaisseau ; on en rapproche les BLC secondaires à un soluté de perfusions contaminé [18] ;
- voie hématogène secondaire à une bactériémie se développant soit à partir d'un autre foyer infectieux soit d'une translocation digestive [10,19,20] ; cette translocation peut être directement responsable d'une bactériémie ou, dans un premier temps, coloniser le CVC qui secondairement sera à l'origine d'une BLC. Ce mécanisme est possible avec les SCoN et *S. aureus*, en particulier pour les souches sécrétant une delta-toxine qui peut détruire l'épithélium digestif et être à l'origine d'une entérocolite et d'une translocation [21]. Une caractéristique des SCoN isolés dans les BLC sont leurs propriétés d'adhésion et de sécrétion de biofilm.

Les arguments microbiologiques en faveur d'une BLC ont été établis par le Center for Diseases Control en 1988 [22] soit :

- une culture au niveau du site d'insertion du cathéter positive au même germe que celui isolé de(s) hémoculture(s) ;
- un différentiel dans le délai de positivité de l'hémoculture trans-cathéter versus l'hémoculture réalisée simultanément en périphérie supérieur à deux heures ;
- un rapport de numération de bactéries entre les hémocultures quantitatives trans-cathéter et périphérique supérieur à 5 ;
- une culture du cathéter au retrait supérieure ou égale à 10^3 UFC/mL au même germe que celui isolé de(s) hémoculture(s).

La prise en compte de ces éléments est importante pour éviter les diagnostics faussement positifs. Toutefois, chez le nouveau-né, le diagnostic de certitude microbiologique est rare car :

- les hémocultures via les cathéters de type épicutanéocave sont rarement réalisables, car le reflux est souvent incomplet et le risque d'obstruction du cathéter est important ;
- le retrait du cathéter pour culture n'est fait qu'en cas d'évolution défavorable ou de germe inhabituel : *S. aureus* et surtout bacille Gram négatif et *Candida* ;
- le volume de sang disponible pour ensemercer les hémocultures est souvent insuffisant (au moins 1 mL), ce qui expose au risque de faux négatif ;
- les systèmes clos de prélèvement sanguin sont inadaptés au nouveau-né, exposant au risque de contamination du prélèvement et donc de faux positif ;
- enfin, la rapidité d'évolution des sepsis implique de débiter rapidement les antibiotiques, ce qui limite le nombre d'hémocultures diagnostiques.

9.3.1.1 Fréquence des bactériémies sur cathéter central

Depuis 2010, les BLC font, en France, l'objet d'un suivi prospectif en réseau NEO-CAT [23] à partir de centres volontaires et selon une méthodologie proche de celle du réseau de surveillance nord-américain National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS), devenu National Healthcare Safety Network (NHSN) depuis 2005 [24].

En 2010, sur 2520 CVO, 33 BLC avaient été identifiées soit une prévalence de 1,3 pour 100 CVO et une densité d'incidence (DI) de 2,9 pour 1000 j-CVO ; le délai médian était de cinq jours après la pose du CVO. Sur 2147 CVC, 36 cas de BLC ont été identifiés soit une prévalence de 14,3 pour 100 CVC et une DI de 11,2 pour 1000 j-CVC ; le délai médian d'apparition était de neuf jours après la pose du cathéter. Les prévalences, comme les DI, sont inversement proportionnelles à l'âge gestationnel et au poids de naissance [23] ; elles sont particulièrement élevées chez les prématurés de moins de 750 g et de moins de 27 SA [23,24].

9.3.1.2 Épidémiologie bactérienne des bactériémies sur cathéter central

Les SCoN sont les micro-organismes les plus fréquemment responsables de BLC (28–70 %), suivis de *S. aureus* (7,5–19 %) et des entérobactéries (11–51 %) [2,23,25]. Les autres germes sont plus rares : entérocoques (4–6 %), *Pseudomonas* et *Burkholderia* (0–16 %).

Plus de 85 % des SCoN sont résistants à la méticilline et donc à l'ensemble des β -lactamines. Parmi les SCON, *Staphylococcus capitis* est l'espèce fréquemment isolée en néonatalogie soit sous forme endémique soit sous forme de cas groupés. Clone spécifique (clone NRCS-A) [26], il présente une multirésistance aux antibiotiques, dont une hétéro-résistance aux glycopeptides, pouvant mettre en échec le traitement avec une augmentation de la CMI de la vancomycine sous traitement. Ces situations nécessitent un recours, hors AMM, à des molécules comme le linézolide ou la daptomycine, dont l'utilisation est peu ou pas documentée chez le nouveau-né.

Les entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu restent encore chez le nouveau-né peu fréquentes en France [27,28] mais leur incidence est beaucoup plus élevée dans certains pays en voie de développement dont le Mexique, 97 % en 2012 pour *Klebsiella pneumoniae*. Les *Pseudomonas* sont peu fréquents en France (1–2 %). La fréquence des *Candida* est très hétérogène (< 1–16 %) [23,29].

L'isolement de bactéries inhabituelles (bacille à Gram négatif aérobic strict, entérobactéries peu fréquentes, *Bacillus*...), surtout si elles apparaissent sous forme de cas groupés, doit faire l'objet d'un signalement au CLIN local et d'une enquête à la recherche d'une éventuelle source commune de contamination, notamment environnementale. Ainsi, ont été rapportées des infections en néonatalogie liées à des contaminations de :

- collyres et flacons d'antiseptique par *Serratia marcescens* ;
- biberons de lait en poudre par *Enterobacter sakasakii* ;
- soluté de nutrition parentérale par *Burkholderia cepacia* [18] ;
- pasteurisateurs ou de chauffe-biberons par *Pseudomonas aeruginosa* et *Klebsiella* contaminant l'extérieur des biberons ou des tire-laits [19].

9.3.2 Bactériémies nosocomiales « primitives »

Les bactériémies non associées à un CVC relèvent de deux mécanismes principaux que sont une translocation digestive [10,19,20] compliquant une occlusion digestive, organique ou fonctionnelle, ou une pullulation microbienne spontanée ou induite par une antibiothérapie ; soit une diffusion systémique d'une infection locale, en particulier urinaire. L'épidémiologie bactérienne de ces infections est dominée par les entérobactéries. Le rôle protecteur de la lactoferrine et des pré- et probiotiques a été très étudié [10] ; il complète celui des IgA sécrétoires apportés par le lait maternel. Les nouveau-nés opérés d'une malformation digestive ont habituellement un support nutritionnel par CVC. Dans ces cas, les septicémies liées à une translocation sont plus tardives que celles associées aux CVC et concernent *E. coli*, *Klebsiella*, *Candida*, entérocoque et parfois *Pseudomonas* [19]. La colonisation digestive précède l'épisode infectieux et la détection d'une flore déséquilibrée avec une concentration anormalement élevée d'un germe pathogène est un FR majeur [19,20].

9.3.3 Entérocolite ulcéro-nécrosante

Elle se définit par une atteinte multifocale et extensive du grêle et/ou du côlon, faite de plages de nécrose ischémique et hémorragique à point de départ. Sa prévalence est de 1 à 3 pour 1000 naissances vivantes. Les lésions tissulaires initiales peuvent être

la conséquence d'une translocation bactérienne partielle, détruisant muqueuse et sous-muqueuse digestives et se compliquant dans 35 % des cas de septicémie secondaire. Leur survenue est habituellement sporadique. Toutefois, l'existence de cas groupés, voire d'épidémie, dans des unités de néonatalogie a fait envisager une cause infectieuse transmissible. Ces agents infectieux pourraient agir comme co-facteurs dans le développement de cette atteinte et de nombreux micro-organismes ont été incriminés [30] : *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, rotavirus, astrovirus, norovirus, cytomégalo-virus. Les principaux FR sont l'âge gestationnel et le retard de croissance intra-utérine.

9.3.4 Pneumopathie

Les pneumopathies d'origine nosocomiale compliquent habituellement une ventilation assistée prolongée. Elles s'observent surtout avec la ventilation invasive mais ont également été rapportées avec la ventilation non invasive par canules nasales ou masque [31]. Les critères diagnostiques du CDC sont applicables chez le nouveau-né ventilé : pneumopathie survenant après plus de 48 heures d'hospitalisation associant des anomalies nouvelles ou persistantes sur la radiographie pulmonaire, une apparition ou une aggravation de l'oxygène-dépendance et au moins trois des critères suivants : sécrétions respiratoires purulentes ou augmentées ou besoin d'aspiration accru ; signes de détresse respiratoire ; brady-/tachycardie ; signes biologiques d'infection. La contamination quasi constante de la sonde d'intubation nécessite le recours au lavage broncho-alvéolaire qui est invasif et rarement pratiqué. C'est néanmoins le seul moyen de confirmation microbiologique de certitude [31–33].

Les principaux micro-organismes responsables de pneumopathie nosocomiale sont les germes Gram négatif : *Klebsiella* (14 %), *Pseudomonas* (16 %) et *S. aureus* (15 %) [34]. Toutefois, des virus, en particulier le virus respiratoire syncytial (VRS) lors des épidémies hivernales, peuvent être en cause. Les pneumopathies nosocomiales sont responsables d'une prolongation de la durée de ventilation et d'hospitalisation ; leur mortalité est de 14 % [31–33].

Des cas exceptionnels de coqueluche et de tuberculose nosocomiale ont été rapportés, l'origine de la contamination étant habituellement familiale.

9.4 Infections fongiques nosocomiales

L'épidémiologie des IN fongiques à *Candida* chez le nouveau-né est très variable selon les pays. Relativement élevée aux États-Unis (2,6–13,2 %) chez les prématurés de poids de naissance (PN) inférieur à 1500 g (6,6–26 %) que chez ceux de PN inférieur à 1000 g [29], elle est beaucoup plus faible en France [23]. Les principaux FR d'infection sont l'âge gestationnel faible, le petit poids de naissance, l'antibiothérapie prolongée à large spectre, en particulier les céphalosporines de troisième génération, et la présence d'un cathéter central. Le diagnostic d'infection disséminée (localisations secondaires pulmonaires, rénales, ophtalmologiques, hépatospléniques, cérébrales) est souvent difficile car les hémocultures sont peu contributives, mais la

présence de levures en deux sites différents chez un prématuré doit faire porter le diagnostic [29,35]. Ces infections sont à haut risque de mortalité et de morbidité en particulier chez les grands prématurés [29]. Les infections néonatales à *Aspergillus* sont exceptionnelles.

9.5 Infections virales nosocomiales

Les infections virales nosocomiales sont assez spécifiques du nouveau-né et du nourrisson. Elles sont le reflet de la circulation de virus dans la communauté, les virus s'introduisant dans les unités de soins par l'intermédiaire de patients, soignants, visiteurs, souvent a- ou paucisymptomatiques. Leur transmission se faisant essentiellement par les mains, les gouttelettes de sécrétions respiratoires (virus à tropisme respiratoire), par du matériel ou des objets contaminés. Les recherches virales n'étant pas exhaustives, l'incidence de ces infections dans les services de néonatalogie est mal connue et probablement très sous-estimée.

9.5.1 *Virus respiratoire syncytial*

Le VRS est un virus à tropisme respiratoire, circulant en France d'octobre à février, extrêmement contagieux, responsable d'un tableau de bronchiolite chez le nourrisson. Chez le nouveau-né, le tableau clinique est marqué par une rhinite, une polypnée ou la survenue d'apnée et parfois d'une détresse respiratoire. La gravité des infections est accrue en cas de faible âge gestationnel, de dysplasie bronchopulmonaire ou de cardiopathie congénitale. Leur fréquence est sous-estimée en l'absence de prélèvement virologique et ils peuvent faire évoquer à tort une infection bactérienne dont la conséquence est une antibiothérapie inutile [36,37]. En période épidémique, certains services de néonatalogie optent pour le port systématique de masque de soins par l'ensemble des personnels et des visiteurs lors des contacts rapprochés avec les nouveau-nés. Les immunoglobulines spécifiques (palivizumab) n'ayant d'effet protecteur qu'au-delà de la première injection, leur utilisation est réservée à la sortie des nouveau-nés sauf chez ceux ayant une hospitalisation prolongée en raison d'une bronchodysplasie sévère ou d'une cardiopathie.

9.5.2 *Rotavirus*

Agent principal des gastroentérites du nourrisson, le rotavirus sévit sur le mode épidémique en France, de décembre à mars. En période épidémique, les nouveau-nés sont fréquemment porteurs de rotavirus, avec une prévalence pouvant atteindre 18 % [38]. La transmission du virus est oro-fécale. Le rotavirus est excrété en très grande quantité dans les selles des enfants contaminés, il est très résistant dans le milieu extérieur et sa dose infectante est très faible. Sa contagiosité est donc très importante. Le risque de contamination est diminué par l'allaitement maternel, grâce notamment au rôle protecteur des IgA du colostrum. L'infection à rotavirus chez les prématurés est

le plus souvent symptomatique : vomissements, météorisme, diarrhée plus ou moins sévère. Des formes sévères à type de gastroentérite hémorragique, voire d'entérocolite ulcéro-nécrosante, ont été rapportées [39]. Les mesures essentielles pour éviter sa diffusion sont : l'hygiène rigoureuse des mains avant et après chaque soins, le port d'une sur-blouse à patient unique pour les contacts rapprochés, le port des gants pour les changes, et le bio-nettoyage régulier des surfaces et des matériels partagés (poignées de porte, plans de travail, balances...). La prévention par les gammaglobulines orales est inefficace [40].

9.5.3 *Autres virus*

D'autres virus peuvent être responsables des IN dans les services de néonatalogie : virus respiratoires dont les adénovirus, la grippe, les virus para-influenzae ; virus digestifs dont les adénovirus, les coronavirus ou les entérovirus avec, pour ces derniers, une symptomatologie dominée par une méningite ; celle-ci est d'évolution rapidement favorable mais des complications sévères à type de méningo-encéphalite ou de myocardite sont possibles. Des varicelles nosocomiales ont été décrites chez des prématurés et la vérification du statut immunitaire du personnel soignant vis-à-vis de ce virus doit être effectuée dès l'embauche. En cas de contagé, l'administration de gammaglobulines spécifiques est recommandée pour tous les nouveau-nés contacts [41]. Le risque de contagion des nouveau-nés en maternité à partir d'un cas index maternel de rougeole est très élevé et suppose un isolement complet et une prévention par les immunoglobulines polyvalentes pour tous les sujets contact. Pour éviter l'introduction de virus dans les unités de néonatalogie, il est recommandé d'hospitaliser les nouveau-nés infectés et venant de la communauté dans des secteurs différents de ceux accueillant les nouveau-nés malades et les prématurés, de limiter les visites en période épidémique et de repérer les parents présentant des signes d'infections respiratoires, afin de leur faire porter un masque.

9.6 **Traitement curatif des infections nosocomiales**

Le choix de l'antibiothérapie initiale repose sur la connaissance de l'épidémiologie bactérienne du service et des FR, en particulier l'existence ou non d'un CVC [42]. L'antibiothérapie initiale doit être active sur les staphylocoques résistants à la méticilline, les entérobactéries et *P. aeruginosa*, si ce germe a été isolé antérieurement chez le patient ou selon l'épidémiologie du service. La combinaison la plus employée actuellement associe vancomycine, ceftazidime ou céfotaxime et aminoside [42]. Plus de 80 % des SCoN sont résistants à la méticilline et *P. aeruginosa* est naturellement résistant au céfotaxime. En cas d'isolement d'un SCoN, la vancomycine est poursuivie, sous surveillance des taux sériques [43] et la β -lactamine habituellement arrêtée. En cas d'isolement d'une entérobactérie, la β -lactamine est poursuivie seule.

La colonisation, le plus souvent digestive, par un germe résistant aux céphalosporines de troisième génération, chez un nouveau-né suspect d'infection, implique de remplacer

la céphalosporine par le méropénème [44], de préférence à l'imipénème qui a un risque neuro-toxique. Cette antibiothérapie probabiliste est ensuite adaptée en fonction de la sensibilité du germe isolé. L'isolement d'entérobactéries productrices de carbapénémase est heureusement encore exceptionnel dans cette population ; le traitement d'infections liées à ces germes nécessiterait un recours à des molécules comme la colimycine à des posologies élevées.

L'isolement d'un *Candida* dans l'hémoculture, les urines et/ou le LCR implique un traitement antifongique par voie parentérale [45,46]. Le fluconazole, efficace sur plus de 90 % des souches de *Candida* isolées chez le nouveau-né en France, est le plus utilisé à la posologie de 6 mg/kg par jour en une perfusion par 24 heures, avec une bonne tolérance [47]. Il n'est pas efficace contre le *Candida glabrata* et *Candida krusei*, contrairement à l'amphotéricine B (utilisable à la posologie de 0,5–1 mg/kg/j) et surtout aux échinocandines – en particulier la micafungine dont l'efficacité et la bonne tolérance ont été évaluées chez le prématuré ; sa posologie est de 5–10 mg/kg par jour en une perfusion par 24 heures [48] (voir chapitre 11).

En cas d'infection associée à un CVC, son retrait est nécessaire s'il n'est plus indispensable à la prise en charge nutritionnelle. L'isolement d'un SCoN autorise le maintien du cathéter si l'évolution initiale est rapidement favorable et que le CVC est nécessaire. Inversement, si l'évolution est défavorable ou si le germe responsable est *S. aureus*, *Candida*, *Pseudomonas* ou une entérobactérie, le retrait du cathéter est indispensable car son maintien retarde la stérilisation des hémocultures et accroît le risque de mortalité.

9.7 Prévention, information et signalement

La prévention des translocations bactériennes repose sur la surveillance du transit et la restriction des indications et des durées d'antibiothérapie. Le retrait le plus précoce possible des prothèses vasculaires élimine une source potentielle d'infection. Un cathéter non indispensable doit être retiré. Les gammaglobulines polyvalentes sont inefficaces pour prévenir les infections bactériennes. L'utilisation d'une salle blanche, en pharmacie et/ou d'un flux laminaire dans les services pour la préparation des solutés de perfusion et des alimentations parentérales permet de réduire le risque de contamination de ces solutés et donc d'infection secondaire.

Le respect constant des mesures d'hygiène, l'organisation architecturale, l'isolement des nouveau-nés colonisés par un germe très résistant aux antibiotiques ou par un virus (VRS, rotavirus, grippe), la propreté des locaux, l'utilisation de matériel à usage unique et la formation du personnel soignant sont les points clés de la prévention. Les mesures individuelles sont basées sur l'hygiène des mains par friction hydro-alcoolique, avant et après chaque contact avec un enfant, et le port d'une sur-blouse spécifique à chaque nouveau-né. L'adéquation entre personnel soignant et charge de travail réduit également le risque infectieux [14]. La formation des parents sur la nécessité de respecter les consignes en y ajoutant le port de masque en période d'épidémie virale (ou de signe d'infection ORL ou respiratoire) fait partie des mesures de prévention.

L'information des parents sur la survenue d'infection en cours d'hospitalisation doit être effectuée de façon systématique. Lorsque l'infection est sévère et/ou

inhabituelle – germe rare ou hautement résistant, infection impliquant un germe d’origine environnementale, épidémie, infection sévère avec risque de séquelles ou avec mortalité imputable – un signalement est fait aux autorités sanitaires.

Conclusion

La prévention des IN dans les services de néonatalogie impose :

- un respect scrupuleux des précautions standard par le personnel soignant ;
- des protocoles respectés et audités concernant l’utilisation des prothèses vasculaires (pose, utilisation, durée de maintien), la fabrication, la conservation et l’administration des solutés de nutrition parentérale ;
- une information de l’ensemble des intervenants sur les risques spécifiques de cette population y compris des parents (vaccinations recommandées, respect des mesures complémentaires, mise à disposition de produits hydro-alcooliques, de masques...) ;
- une organisation permettant de détecter rapidement et d’isoler dès l’admission les nouveau-nés potentiellement contagieux notamment pendant la période des épidémies hivernales ;
- un usage raisonné des antibiotiques (réévaluation rapide de l’antibiothérapie initiale, désescalade thérapeutique, posologie et durée adéquate...) de façon à réduire la pression de sélection antibiotique.

Points forts

- Les IN en néonatalogie sont exogènes ou endogènes.
- La colonisation se complique éventuellement d’infection secondaire systémique ou focale. Tous les agents pathogènes (bactéries, champignons et virus) peuvent être en cause.
- Les prématurés cumulent les FR : immaturité du système immunitaire, organisme initialement axénique, durée prolongée des CVC.
- Les principales localisations sont les bactériémies/septicémies associées ou non à un CVC et les pneumopathies associées à la ventilation artificielle, invasive ou non.
- Le diagnostic repose sur des modifications de l’état clinique associées à un syndrome inflammatoire ; il est confirmé par les hémocultures.
- L’épidémiologie bactérienne des infections associées à un CVC est dominée par les SCoN.
- Les entérobactéries sont majoritaires dans les autres causes de bactériémie.
- L’incidence des infections à *Candida* est très variable et faible en France.
- Les infections virales, respiratoires et digestives sont fréquentes et sources de morbidité.
- L’antibiothérapie de première intention doit être réévaluée et adaptée secondairement.
- La mortalité globale est de 10 à 16 % et les infections associées à un syndrome inflammatoire majorent le risque de séquelles neurologiques chez le prématuré.

Références

- [1] Crivaro V, Bogdanović L, Bagattini M, et al. Surveillance of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit in Italy during 2006-2010. *BMC Infect Dis* 2015;15:152.
- [2] Cantey JB, Milstone AM. Bloodstream infections. *Epidemiology and resistance. Clin Perinatol* 2015;42:1–16.

- [3] Campeotto F, Waligora-Dupriet AJ, Doucet-Populaire F, et al. Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:533–42.
- [4] Sherman MP, Minnerly J, Curtiss W, et al. Research on neonatal microbiomes: what neonatologists need to know. *Neonatology* 2014;105:14–24.
- [5] Ponnusamy V, Venkatesh V, Clarke P. Skin antisepsis in the neonate: what should we use? *Curr Opin Infect Dis* 2014;27:244–50.
- [6] Chapman AK, Aucott SW, Gilmore MM, et al. Absorption and tolerability of aqueous chlorhexidine gluconate used for skin antisepsis prior to catheter insertion in preterm neonates. *J Perinatol* 2013;33:768–71.
- [7] Melville JM, Moss TJ. The immune consequences of preterm birth. *Front Neurosci* 2013;79:1–9.
- [8] Dembinski J, Behrendt D, Martini R, et al. Modulation of pro- and anti-inflammatory cytokine production in very preterm infants. *Cytokine* 2003;21:200–6.
- [9] Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;113(5):CD001146.
- [10] Sherman MP. New concepts of microbial translocation in the neonatal intestine: mechanisms and prevention. *Clin Perinatol* 2010;37:565–79.
- [11] Apisarnthanarak A, Holzmann-Pazgal G, Hamvas A, et al. Ventilator-associated pneumonia in extremely preterm neonates in a neonatal intensive care unit: characteristics, risk factors and outcome. *Pediatrics* 2003;112:1283–9.
- [12] Auriti C, Ronchetti MP, Pezzotti P, et al. Determinants of nosocomial infection in 6 neonatal intensive care units: an Italian multicenter prospective study. *Infect Control Epidemiol* 2010;31:926–33.
- [13] More K, Athalye-Jape G, Rao S, Patole S. Association of inhibitors of gastric acid secretion and higher incidence of necrotizing enterocolitis in preterm very low birth weight infants. *Am J Perinatol* 2013;30:849–56.
- [14] Rogowski JA, Staiger D, Patrick T, et al. Nurse staffing and NICU infection rates. *JAMA Pediatr* 2013;167:444–50.
- [15] Abuekteish F, Daoud AS, Mesmar M, Obeidat A. Nosocomial neonatal septic arthritis. *Eur J Pediatr* 1996;155:102–5.
- [16] Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110:285–91.
- [17] van der Ree M, Tanis JC, Van Braeckel KN, et al. Functional impairments at school age of preterm born children with late-onset sepsis. *Early Hum Dev* 2011;87:821–6.
- [18] Doit C, Loukil C, Simon AM, et al. Outbreak of *Burkholderia cepacia* bacteremia in a pediatric hospital due to contamination of lipid emulsion stoppers. *J Clin Microbiol* 2004;42:2227–30.
- [19] Pierro A, van Saene HK, Donnell SC, et al. Microbial translocation in neonates and infants receiving long-term parenteral nutrition. *Arch Surg* 1996;131:176–9.
- [20] Bishay M, Retrosi G, Horn V, et al. Septicemia due to enteric organisms is a later event in surgical infants requiring parenteral nutrition. *Eur J Pediatr Surg* 2012;22:50–3.
- [21] Scheifele DW, Bjornson GL. Delta toxin activity in coagulase-negative-Staphylococci from the bowels of neonates. *J Clin Microbiol* 1988;26:279–82.
- [22] Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128–40.
- [23] L'Héritau F, Lacavé L, Leboucher B, et al. Surveillance en réseau des bactériémies sur cathéter en néonatalogie : résultats 2010 du réseau NEOCAT. *Arch Pediatr* 2012;19:984–9.

- [24] Dudeck MA, Weiner LM, Allen-Bridson K, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, device-associated module. *Am J Infect Control* 2013;41:1148–66.
- [25] Blanchard AC, Quach C, Autmizguine J. Staphylococcal infections in infants. Updates and current challenges. *J Perinatol* 2015;42:119–32.
- [26] Rasigade JP, Raulin O, Picaud JC, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus capitis* with reduced vancomycin susceptibility causes late-onset sepsis in intensive care neonates. *PLoS ONE* 2012;7:e31548.
- [27] Biran V, Gaudin A, Mariani-Kurkdjian P, et al. Infections néonatales tardives à entérobactéries multirésistantes. *Arch Pediatr* 2010;17(Suppl. 4):S150–3.
- [28] Quinet B, Mitanchez D, Salauze B, et al. Description et investigation d'une épidémie nosocomiale de colonisations et d'infections à *Escherichia coli* producteur de bêta-lactamase à spectre étendu dans un service de néonatalogie. *Arch Pediatr* 2010;17(Suppl. 4):S145–9.
- [29] Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants : risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2006;117:84–92.
- [30] Coggins SA, Wynn JL, Weitkamp J-H. Infectious causes of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 2015;42:133–54.
- [31] Foglia E, Meier MD, Edward A. Ventilator-associated pneumonia in neonatal and pediatric intensive care unit patients. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:409–25.
- [32] Garland JS. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in neonate. *Clin Perinatol* 2010;37:629–63.
- [33] Afjeh SA, Sabzehei MK, Karimi A, et al. Surveillance of ventilator-associated pneumonia in a neonatal intensive care unit: characteristics, risk factors and outcome. *Arch Iran Med* 2012;15:567–71.
- [34] Hocenar SN, Edwards JR, Horan TC, et al. Device-associated infections among neonatal intensive care unit patients: incidence and associated pathogens reported to the National Healthcare Safety Network, 2006-2008. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:1200–6.
- [35] Kelly MS, Benjamin DK Jr, Brian Smith P. The epidemiology and diagnosis of invasive candidiasis among premature infants. *Clin Perinatol* 2015;42:105–17.
- [36] Kidszun A, Hansmann A, Winter J, et al. Detection of respiratory viral infections in neonates treated for suspicion of nosocomial bacterial sepsis: a feasibility study. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:102–4.
- [37] Ronchi A, Michelow IC, Chapin KC, et al. Viral respiratory tract infections in the neonatal intensive care unit : the VIRIoN-I study. *J Pediatr* 2014;165:690–6.
- [38] Sharma R, Hudak ML, Premachandra BR. Clinical manifestations of rotavirus infection in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:1099–105.
- [39] Bentama I, Soussi I, Ghanimi Z, et al. Épidémie d'infection nosocomiale à rotavirus dans un service de néonatalogie. *Rev Med Brux* 2012;33:519–24.
- [40] Pammi M, Haque KN. Oral immunoglobulin for the prevention of rotavirus infection in low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(11):CD003740.
- [41] Murguía-de-Sierra T, Villa-Guillén M, Villanueva-García D, et al. Varicella zoster virus antibody titers after intravenous zoster immune globulin in neonates, and the safety of this preparation. *Acta Paediatr* 2005;94:790–3.
- [42] Gordon A, Jeffery HE. Antibiotic regimens for suspected late-onset sepsis in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20:CD004501.
- [43] Jacqz-Aigrain E, Zhao W, Sharland M, van den Anker JN. Use of antibacterial agents in the neonate: 50 years of experience with vancomycin administration. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013;18:28–34.

-
- [44] Pineda LC, Watt KM. New antibiotic dosing in infants. *Clin Perinatol* 2015;42:167–76.
 - [45] Wade KC, Monk HM. New antifungal and antiviral dosing. *Clin Perinatol* 2015;42:177–94.
 - [46] Kaufman DA. Challenging issues in neonatal candidiasis. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1769–78.
 - [47] Wade KC, Benjamin DK, Kaufman DA, et al. Fluconazole dosing for the prevention or treatment of invasive candidiasis in young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:717–23.
 - [48] Heresi GP, Gerstmann DR, Reed MD, et al. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:1110–5.